

Herediter Mide Kanserleri

Güneş GÜNER, Aytekin AKYOL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Mide kanseri en sık beşinci kanser tipi olup kanser ölümlerinde dünyada üçüncü sıradadır (1). Her yıl yaklaşık 1 milyon kişiye mide kanseri tanısı konmakta olup bunların %70-85'i tanıdan itibaren ilk 5 yıl içinde ölürleri (1). Morfolojik olarak heterojen görünümde olan mide karsinomlarının en sık kullanılan histopatolojik sınıflandırma yolları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) (2) ve Lauren (3) sınıflandırmalarıdır; intestinal ve diffüz morfolojideki tümörlerin ayrımı her ikisi için de önemli bir kriterdir. Glandüler, papiller ve tübüler yapılardan zengin intestinal tip (Resim 1A), diffüz tipe göre daha sık görülmekle birlikte, son dekadlardaki hayat tarzı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ile nispeten azalmıştır. Diffüz gastrik kanser, taşlı yüzük hücreleri (Resim 1B; Resim 2A, 2B), dezmozoplazi ve infiltratif patern (Resim 2C, 2D) ile karakterizedir ve insidansı aynı kalmaya meyletmiştir, bazı verilere göre artmış bile olabilir (4).

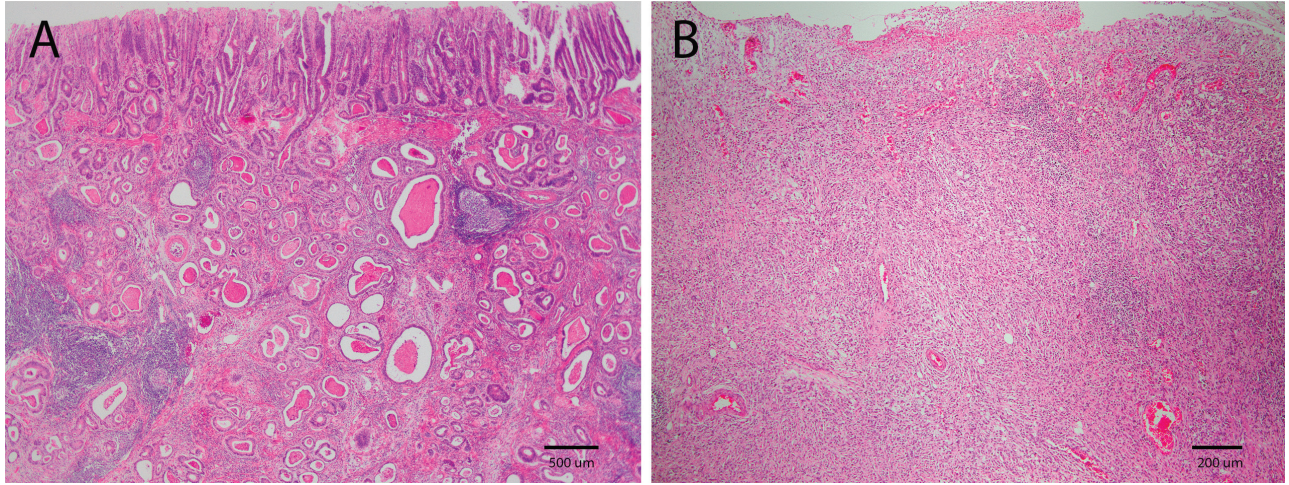
Mide karsinomu vakalarının yaklaşık %10-20'si ailevi yatkınlık gösterir (2). Buna karşın, mide karsinomlarının küçük kısmı (yaklaşık %1-3) tanımlanmış genetik tümör predispozisyon sendromları ile açıklanabilir (5,6). Li-Fraumeni, Lynch, Peutz-Jeghers, BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyonları, MUTYH-ilgili adenomatöz polipozis, familyal adenomatöz polipozis (FAP), Cowden sendromları olan ailelerde, genel topluma göre artmış mide kanseri insidansı mevcuttur (5) ve bu mide kanserleri genelde intestinal tiptir (7). Ayrıca bu sendromlar tüm ailevi mide karsinomu olgularını kapsamaktadır. Mide karsinomlarının belli ailelerde toplandığı görülmekle birlikte bunların büyük kısmında alta yatan etken bilinmemektedir. Kanser geliştirmeye yatkın, olası sendro-

mik bireylerin tanınması öncelikle olarak klinik şüpheye ve ayrıntılı hasta hikayelerine dayanır. Bu süzgeçten geçirilen olgularda sistematik ve detaylı genetik testlerin uygulanması gerekmektedir. Bu yazı, mide karsinomlarının kalıtsal temelleri hakkında farkındalık yaratmak, güncel gelişmeleri özetlemek, risk altındaki bireylerin tanınmasına yardımcı olmak ve farklı disiplinlerdeki sağlık çalışanlarının ortak çalışmaları için nasıl bir yol izlenebileceğine dair önerilerde bulunmak amacıyla yazılmıştır.

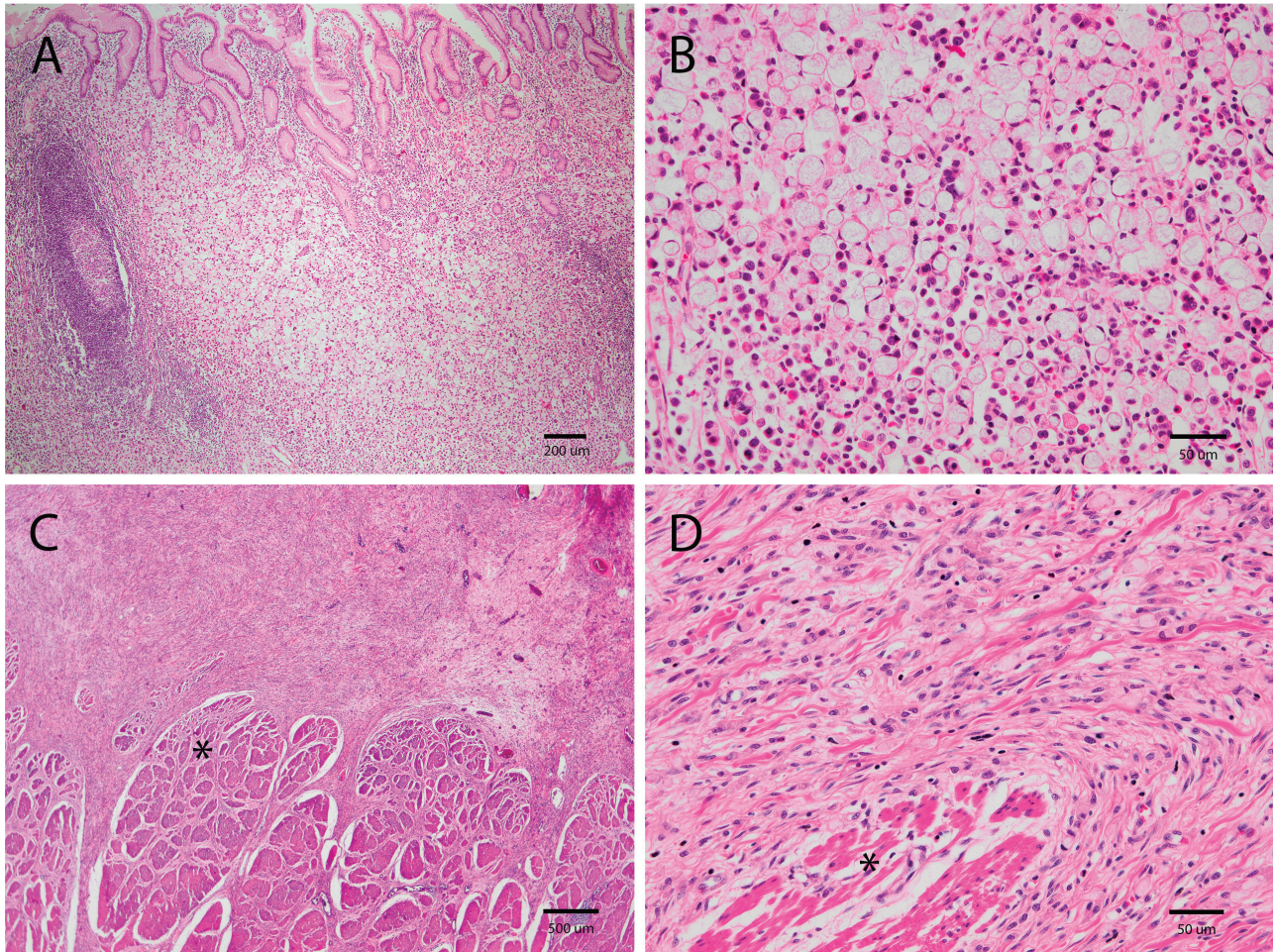
AİLEVİ MİDE KANSERLERİNDE GENEL SINIFLAMA

Ailevi gastrik kanser olgularını hereditör diffüz mide kanseri (HDMK), ailevi intestinal tip mide kanseri (AİMK), gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi sendromu (MPPS; "GAPPS") (6) ve -tümörün morfolojisi bilinmiyorsa-ailevi gastrik kanser (AGK) olarak kabaca sınıflamak mümkündür (2).

MPPS (GAPPS), otozomal dominant geçişli, inkomplet penetranslı bir hastalık olup proksimal mideye sınırlı fundik bez polipleri ile bu polipler üzerinde gelişen displazi ve intestinal tip adenokarsinom odakları ile karakterizedir (8). APC geninin 1E promotöründe görülen nokta mutasyonların MPPS'una yol açtığı ve bu sendromun bir FAP varyantı olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (9); ancak bu hastalarda kolorektal veya duodenal polipozis izlenmez (8). Tanı için diğer hereditör kanser sendromları yanı sıra proton pompa inhibitörü kullanımının ekarte edilmiş olması gereklidir (9). MPPS klinik tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.



Resim 1. **A.** Tübüler ve glandüler yapılardan oluşan infiltratif karsinom, Lauren sınıflandırmasına göre "intestinal" tip mide adenokarsinomu (x2). **B.** Doğal mide duvarını fibrotik hale getirmiş ve yıkılmış, belirgin adenoid yapı içermeyen diffüz infiltratif karsinom (x4).



Resim 2. **A, B.** İntakt yüzey epitelinin altını doldurmuş, kenara itilmiş çekirdekleri olan yuvarlak müsin dolu hücreler; taşlı yüzük hücreli veya diffüz mide karsinomu (A, x4. B, x20). **C, D.** İnflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve neoplastik hücrelerin karışımından oluşan diffüz infiltratif karsinom, alt yarıdaki muskularis propria demetlerini (*) infiltre ederek, doğal mide duvarını fibrotik hale getirmiş ve yıkılmış (C, x4. D, x20).

Tablo 1. Öne çıkan ailevi mide kansinomu sendromları ve tanı kriterleri (Oliveira C. ve ark, Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):e60-70'den uyarlanmıştır).

Antite	Tanı Kriterleri, Klinik	Tanı Kriterleri, Genetik	Not
MPPS	1. Kolonik veya duodenal polipozis olmaksızın mide korpus ve fundusuna sınırlı poliplerin bulunması 2. Probandda bu poliplerin sayısının >100 olması VEYA birinci dereceden bir yakınında >30 adet proksimal mide polibi olması 3. Bu poliplerin büyük kısmının fundik bez polibi olması (bazılarında displazi de görülür) VEYA ailede displazili fundik bez polibi veya mide kansinomu hikayesi bulunması 4. Otozomal dominant kalıtım (8)	APC geni promoter'ında germline mutasyon (9), otozomal dominant (8). APC, MUTYH, CDHI, SMAD4, BMPRIA, STK11, PTEN kodlanan alanlarında mutasyon olmaması (8).	FAP varyantı (9). Hastanın uzun süreli PPI kullanımı olmadığından emin olun.
AIMK	1. Biri 50 yaşından önce tanı almış en az iki birinci/ikinci dereceden akrabada intestinal tip mide kanseri VEYA 2. Tanı yaşına bakılmaksızın, üç veya daha fazla akrabada intestinal tip mide kanseri tanısı	Bilinmiyor	
HDMK	1. Ailede* yaştan bağımsız olarak biri diffüz iki mide kansinomu bulunması 2. 40 yaş öncesi bir diffüz mide kansinomu tanısı 3. Ailede*/kişide diffüz mide kanseri ve lobüler meme kansinomu hikayesi (tanılardan biri 50 yaş öncesinde kaybolmuş) * Aile = birinci ve ikinci derece akrabalar	CDH1 germline mutasyonları CTNNA1 germline mutasyonları MAP3K6 germline mutasyonları (32)	

MPPS: Midenin proksimal polipozisi sendromu. AIMK: Ailevi intestinal tip mide kanseri. HDMK: Herediter diffüz mide kanseri. FAP: Familial adenomatöz polipozis.

Ailevi intestinal tip mide kanserleri (AIMK, OMIM #613659), herediter polipozis veya tümör sendromları olmaksızın ailede intestinal tip mide kanserlerinin toplanması ile karakterizedir (10). Klinik tanı kriterleri, ülkedeki mide kanseri insidansının düşük veya yüksek olmasına göre değişmektedir. Yüksek mide kanseri insidansı olan Japonya, Portekiz gibi ülkelerde; 1) en az üç akrabada intestinal tip mide kansinomunun görülmesi ve bunların en az birinin diğer ikisinin birinci dereceden akrabası olması; 2) birbirini takip eden en az iki nesilde intestinal tip mide kansinomunun görülmesi; 3) olgulardan birinde tanının 50 yaş öncesinde konmuş olması kriterleri geçerlidir. Mide kanseri insidansı görece düşük olan ülkelerde ise; 1) biri 50 yaşından önce tanı almış en az iki birinci veya ikinci derece akrabada intestinal tip mide kanseri veya 2) tanı yaşına bakılmaksızın, üç veya daha fazla akrabada intestinal tip mide kanseri olması AIMK'ini düşündürmelidir (Tablo 1) (10). Bu ailelerde otozomal dominant kalıtım paterni gözlenmekle birlikte tümör yatkınlığının genetik altyapısı aydınlatılamamıştır ve hasta yönetimine rehberlik edecek çok veri yoktur. Hastaların epigenetik yapılarının ve çevresel maruziyetlerinin benzerliği, olası bir genetik yatkınlığı pekiş-

tiriyor olabilir. En az üç nesli içerecek şekilde bir aile ağacı oluşturulması ve hastaların düzenli takibi, veri toplamaya yardımcı olacaktır (11).

HEREDİTER DİFFÜZ MİDE KANSERİ SENDROMU (HDMK; OMIM #137215)

Patogenez ve Genetik Altyapı

1964'te Yeni Zelanda'daki bazı Maori ailelerinde saptanmış mide kanseri yatkınlığının *germline* CDH1 (E-cadherin) mutasyonları sonucu olduğu, 1998'de ortaya çıkarıldı (12). HDMK, erken başlangıçlı multipl taşlı yüzük hücreli mide kansinomları ile seyreden, yüksek penetranslı, otozomal dominant bir kanser sendromudur (12, 13) (OMIM #137215) (14). 120 kDa boyutlu, kalsiyum-bağımlı, transmembran bir protein olan E-cadherini kodlayan CDH1 geni 16. kromozomda lokalizedir ve 16 ekzonludur (2). Epitelyal hücrelerin bazolateral membranlarına yerleşen E-cadherin, hücrelerin birbirine tutunmasını sağlayan *adherens* tipi bağlantıların önemli bir parçasıdır; E-cadherin, α , β ve γ -kateninler üzerinden hücre iskeletinin yapı taşlarından olan aktine bağlanır

Tablo 2. Mide kanseri hastalarında ailevi mide tümörü sendromu sorgulamak amaçlı değerlendirmeler

Hastada ve akrabalarında kanser öyküleri, bunların patolojik tanıları ve tanı yaşları (mide, kolon, meme kanserleri vurgulanarak)
Hastada ve akrabalarında polip öyküleri
Hastada ve akrabalarında yarı damak/dudak hikayesi

(15). Bir tümör baskılayıcı olarak iş gören E-cadherin, bağlantıları sonucunda sitoplazmik serbest β -katenin miktarının kontrolü üzerinden Wnt yoluyla ile de ilişkilidir (15).

CDH1 geninde şu ana kadar 150'den fazla *germline* mutasyon saptanmıştır (5). Tanımlanan her yeni missense mutasyonun patojenisitesinin değerlendirilmesi için fonksiyonel deneyler (agregasyon ve invazyon testleri) yapılmalıdır (16). Analiz için Sanger sekanslaması ve MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification) önerilir (5). Bilinen CDH1 mutasyonlarının tümüne ulaşılacak bir veritabanının yapımı sürmektedir (<http://www.LOVD.nl/CDH1>) (5).

CDH1 geninin bir kopyası inaktif olan kişide somatik hasarlanma ile diğer kopyanın kaybı, diffüz mide kanseri gelişimine yol açar. İkinci allelin inaktivasyonunun en sık nedenleri promotor hipermetilasyonu (yaklaşık %31 olguda) ve heterozigosite kaybıdır (yaklaşık %25 olguda) (17). Aynı hastanın farklı tümör odaklarında ve aynı tümör içinde farklı yerlerde değişik ikinci-allel hasarları saptanır (2). Bazı ailelerde, CDH1 germline mutasyonları, yarı damak-dudak ile birlikte görülür (18).

Şu ana kadar bildirilmiş HDMK ailelerinin %18-40'ında *germline* CDH1 mutasyonu taşıyıcılığı izlenmiştir (2). Klinik kriterlere uyan kişilerde CDH1 mutasyonunun görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir (19). CDH1 mutant olmayan HDMK olgularının ufak kısmında, yakın zamanda tanımlanmış CTNNA1 (α -e-katenin) mutasyonları saptanmıştır (20,21). BRCA2 mutasyonu taşıyıcısı bir ailenin de HDMK klinik kriterlerini sağladığı farkedilmiştir (20). Aile hikayesinde mide kanseri bulunmayıp diffüz tip mide karsinomu geliştiren bazı kişilerde de CDH1 mutasyonları (sporadik/*de novo* mutasyonlar) tanımlanmıştır (22). Bunların önemi, sıklığı ve olası tarama yöntemleri henüz belirlenmemiştir (23). HDMK klinik kriterlerini sağlayan ancak CDH1 mutasyonu gösterilemeyen hastalarda ayrıca PALB2 ve MAP3K6 germline mutasyonları tanımlanmış olup, CDH1 mutasyonu taşımayan HDMK popülasyonu hakkında bilgi elde edebilmek için yeni

ailelerin tanımlanması ve ek araştırmalar gereklidir (5).

Tanı

HDMK sendromunda, mide kanseri tanısı ortalama 38 yaşında verilir ve 80 yaşına gelindiğinde kümülatif diffüz gastrik karsinom riski erkekler için %67-70, kadınlar için %56-83'tür (20,24). Erken yaşta (<18) taşlı yüzük hücreli mide karsinomu geliştiren bireyler bildirilmiş olmakla birlikte (25), 20 yaş öncesinde kanser riski düşük kabul edilir (24,26). Ayrıca, *germline* CDH1 mutasyonu taşıyan bir kadının 80 yaşına kadar lobüler tip meme karsinomu geliştirme riski %42'dir (5).

HDMK için klinik tanı kriterleri, 1999'da ortaya atıldıktan sonra 2010 ve 2015'te gözden geçirilmiştir (2); son hali için Tablo 1'e bakınız.

Bu ana kriterler yanısıra 50 yaş öncesinde bilateral lobüler meme karsinomu geliştirmiş hastalarda, birinci veya ikinci derece akrabalarında 50 yaş altında iki kişide lobüler tip meme karsinomu bulunan kişilerde, kendisinde veya ailesinde yarı damak/dudak hikayesi bulunan diffüz tip mide karsinomlu kişilerde de CDH1 mutasyon testlerinin yapılması önerilmektedir (5). Aile hikayesi olsun olmasın, herhangi bir hastanın mide biyopsisinde in situ taşlı yüzük hücreleri veya taşlı yüzük hücrelerinin pagetoid yayılımının görülmesi de genetik rehberlik ve CDH1 mutasyon testlerini gerektirir (5).

Türkiye'de HDMK için test edilmesi uygun bir popülasyonunun bulunduğu yadsınmaz. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2012 yılları arasında rezeksiyonu değerlendirilen bütün ileri evre mide karsinomu olgularının (n=301) 8'inin 40 yaşından genç ve taşlı yüzük hücreli karsinom tanılı olduğunu gördük [Dr. Güneş Güner, Uzmanlık Tezi (27), ulaşma tarihi 5/12/2016]. Ancak bu hastalara genetik rehberlik hizmeti veya CDH1 mutasyon testi yapılmamıştır. Ailevi tümörleri erken yakalamak veya yüksek riskli bireyleri tanımlayarak önleyici tıp pratiğini uygulayabilmek için bu tür kalıtsal eğilim gösteren hastalıkların farklı disiplinlerden oluşan organize bir ekip tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Takip ve Tedavi

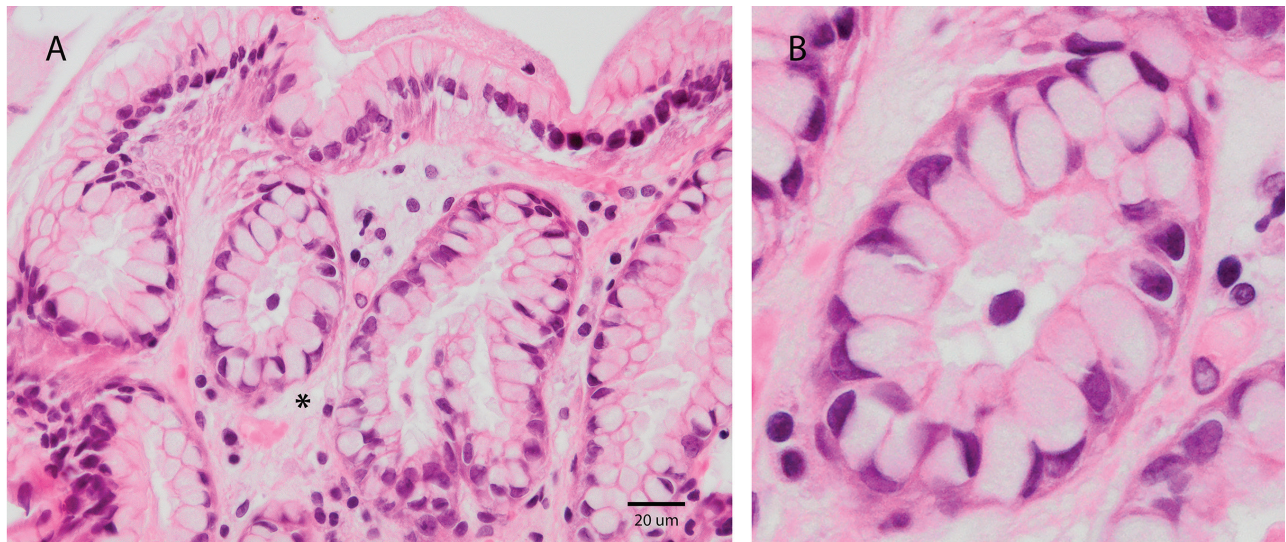
Germline patolojik CDH1 mutasyonu taşıyan kişiye profilaktik gastrektomi önerilir (2). Makroskopik olarak lezyon bulundurmayan profilaktik gastrektomi materyallerinin tümünün haritalanarak takibe alınıp mikroskopik olarak (hematoksilen-eozin ve PAS boyamalarıyla) (2) incelenmesi, çok sayıda milimetrik (0.1 mm – 10 mm) intramukozal (pT1a) taşlı yüzük hücreli karsinom odağını ortaya çıkarır (6). Bu tümör odakları, Kuzey Amerikalı ve Avrupalı HDMK ailelerinde tüm mideye yayılmış olarak (28), Yeni Zelandalı Maori HDMK ailelerinde ise korpus-antrum geçiş bölgesinde (29) yoğunlaşmış şekilde görülmüştür. Ayrıca, polarizasyonu bozulmuş, hiperkromatik çekirdekli, yuvarlak şekilli, henüz bazal membranı aşmamış, epitel içine yayılmış *in situ* taşlı yüzük hücreleri (benzeri için bkz Resim 3) ile bazal membranla benign epitel hücreleri arasında yanyana, ipe dizilmiş boncuklar gibi yerleşmiş taşlı yüzük hücrelerinden oluşan “pagetoid yayılım” da diğer bulgulardır (6). *In situ* taşlı yüzük hücreleri ve bunların pagetoid yayılımı sporadik taşlı yüzük hücreli karsinom hastalarında gözlenmez (2). Bu erken lezyonların, intramukozal karsinom dahil, proliferatif aktivitesi düşüktür (30) ve hangi odağın ileri evre diffüz mide kanserine dönüşeceği tahmin edilememektedir (23). Profilaktik gastrektomiyi kabul etmeyen HDMK hastalarının yıllık endoskopik takibi önerilir.

Her seansta mukozanın özellikle soluk bölgelerinden olmak üzere en az 30 biyopsinin alınması önerilmiştir (31). HDMK olasılığında uygulanması önerilen klinik algoritma Şekil 1’de özetlenmiştir.

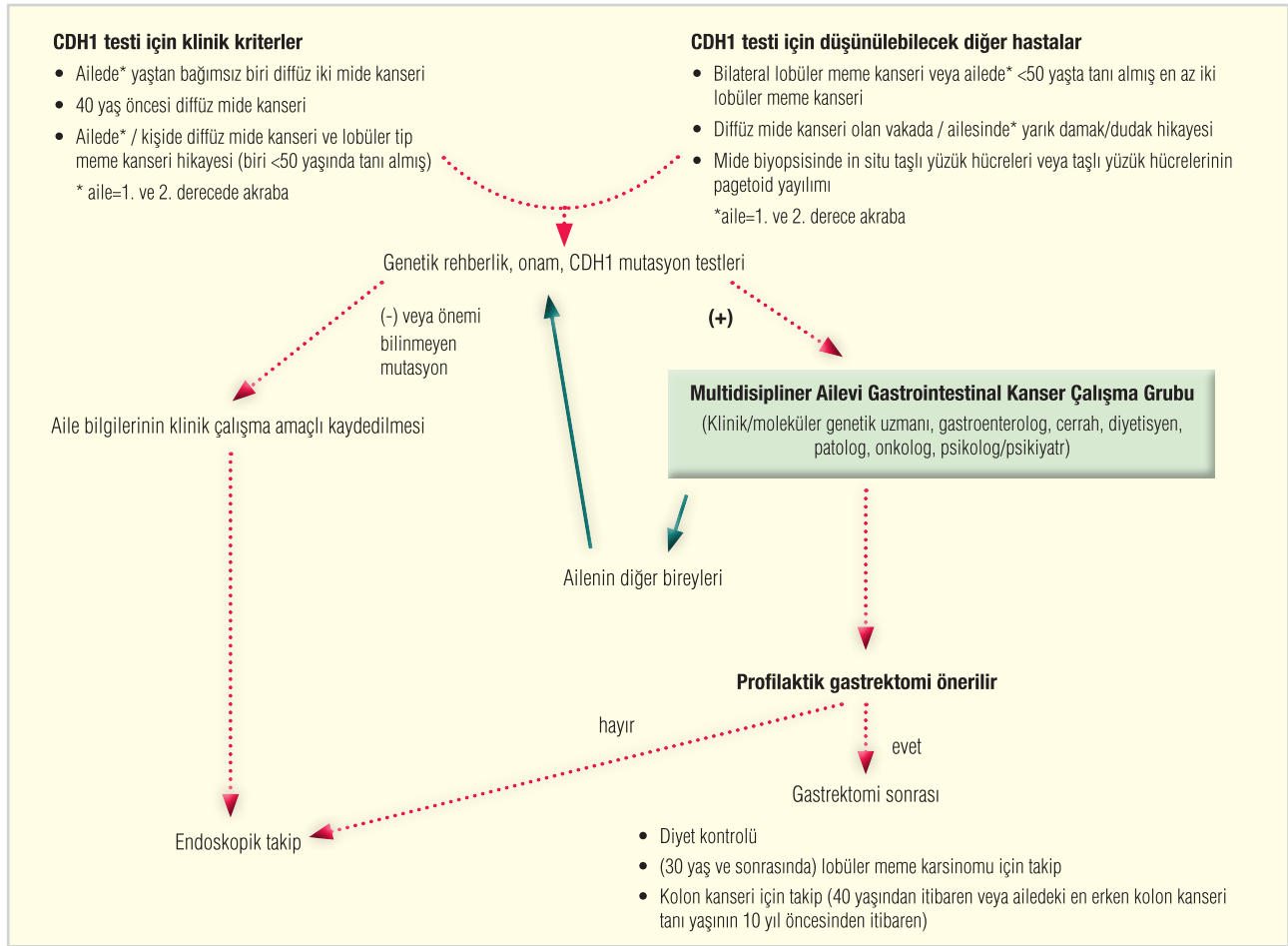
HDMK ailelerindeki kadınların 80 yaşına kadar mide ve lobüler tip meme kanseri geliştirme kümülatif riski %90 olarak hesaplanmıştır (24). Bu kadınlara 35 yaşından itibaren yıllık meme magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve mamografi ile takip önerildiği gibi (31), taramaya 30 yaşında başlanması da önerilmiştir (5). Profilaktik mastektomi ve tamoksifen tedavisi için yeterli veri mevcut değildir, bunlar önerilmemektedir (31).

HDMK ailelerinde müsinöz veya taşlı yüzük hücreli kolon karsinomları raporlanmış olmakla birlikte kolon kanseri HDMK bulgusu olarak kabul edilmiş değildir (23). 40 yaşından itibaren veya ailede kolon kanserinin görüldüğü en genç yaşın 10 sene gerisinden itibaren 3-5 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmiştir (31).

HDMK hakkındaki rehberler henüz son hallerine ulaşmamıştır. Klinik ve genetik bilgiler tam değildir. İntramukozal (pT1a) lezyonların ne kadar süre ve neden sessiz kaldıkları (5) henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. pT1a lezyonların ilerlemesine yol açan ek genetik değişikliklerin (örneğin p53)



Resim 3. Mide endoskopik biyopsisinde *in situ* taşlı yüzük hücreli karsinom açısından şüpheli bir alan. Foveoller bezler içinde bazı epitelyal hücrelerin çekirdeklerinde büyüme, hücre polarizasyonunda bozulma, hücre şeklinde yuvarlaklaşma (*) ile karakterize olası displastik değişiklikler izlenmektedir (A, B). Bu değişikliklerin ayrıntılı tanısında HDMK olmakla birlikte erken dönem intestinal metaplazi ve reaktif değişiklikler de benzer görüntüler oluşturabilir. Bu hastanın takiplerinde mide karsinomuna rastlanmadı (Dr. Aytekin Akyol, 2015).



Şekil 1. HDMK ailelerinin belirlenmesi için takip edilmesi önerilen klinik tanı ve takip basamakları (van der Post ve ark., J Med Genet. 2015 Jun;52(6):361-74'den adapte edilmiştir).

(2) olabileceği ileri sürülmüştür. Meme ve kolon kanserleri için HDMK popülasyonunda tarama/rehberlik prosedürleri (5) ile ilgili konsensus yoktur. CDH1 germline mutasyonu taşımayan ailelerde hangi genetik değişikliklerin bulunduğu ve bunların klinikte farka yolaçıp açmayacağı, HDMK ailelerindeki gençler/çocuklar için takibin ve olası cerrahi kararının nasıl verilmesi gerektiği, profilaktik gastrektomi dışında olası tedavi yöntemleri (6) henüz bilinmemektedir. Ayrıca deneysel olarak HDMK çalışmak için hayvan modellerinin oluşturulması gibi birçok konuda da ek çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ

Herediter mide kanseri sendromları alanında bilimsel araştırmalar devam etmektedir. Literatüre katkıda bulunmak ve

toplumda olası ailevi mide karsinomu (MPPS, HDMK, vs) olgularını yakalamak amacıyla hastaların klinik değerlendirilmesinin tam yapılması; hasta ve aile hikayelerinin ayrıntılı olarak alınması gerekmektedir. Ayrıca histomorfolojik tanımlamalara (lobüler tip meme karsinomu, taşlı yüzük hücreli/diffüz mide karsinomu, in situ taşlı yüzük hücreleri, taşlı yüzük hücrelerinin pagetoid dağılımı...) aşına olunup dikkat edilmesi önemlidir. Büyük merkezlerde şüpheli olguları yakalamak, taramak, takip ve tedavi etmek amacıyla multidisipliner yapıda "ailevi gastrointestinal kanser çalışma grupları/klinikleri"nin kurulması, genetik testlerin validasyonu ve optimizasyonu, hastaların tanı ve tedavileri açısından faydalı olacaktır. Ayrıca fonksiyonel temel bilim araştırmaları - özellikle hücre hattı ve hayvan modelleri - bu konudaki bilgi birikimimizi arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. van der Post RS, Gullo I, Oliveira C, et al. Histopathological, molecular, and genetic profile of hereditary diffuse gastric cancer: current knowledge and challenges for the future. *Adv Exp Med Biol* 2016;908:371-91.
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
4. Henson DE, Dittus C, Younes M, et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:765-70.
5. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52:361-74.
6. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16:e60-70.
7. Setia N, Clark JW, Duda DG, et al. Familial Gastric Cancers. *Oncologist* 2015;20:1365-77.
8. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012;61:774-9.
9. Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point mutations in Exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016;98:830-42.
10. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80.
11. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int* 2013;2013:385132.
12. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-5.
13. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999;14:249-55.
14. [Available from: <http://www.omim.org/entry/137215?search=HDG-C&highlight=hdgc> accessed 12/05 2016.
15. Berx G, Becker KF, Hofler H, et al. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998;12:226-37.
16. Suriano G, Seixas S, Rocha J, et al. A model to infer the pathogenic significance of CDH1 germline missense variants. *J Mol Med (Berl)* 2006;84:1023-31.
17. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology* 2009;136:2137-48.
18. Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet* 2006;43:138-42.
19. Jakubowska A, Lawniczak M, Wojnarska B, et al. CDH1 gene mutations do not contribute in hereditary diffuse gastric cancer in Poland. *Fam Cancer* 2010;9:605-8.
20. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015;1:23-32.
21. Majewski IJ, Kluij I, Cats A, et al. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013;229:621-9.
22. Corso G, Pedrazzani C, Pinheiro H, et al. E-cadherin genetic screening and clinico-pathologic characteristics of early onset gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:631-9.
23. Sugimoto S, Komatsu H, Morohoshi Y, et al. Recognition of and recent issues in hereditary diffuse gastric cancer. *J Gastroenterol* 2015;50:831-43.
24. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-53.
25. Wickremaratne T, Lee CH, Kirk J, et al. Prophylactic gastrectomy in a 16-year-old. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:353-6.
26. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297:2360-72.
27. Güner G. Prime Mide Karsinomlarının Histomorfolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması, Hacettepe Üniversitesi, Patoloji Tezi, Ankara, 2014 [Available from: <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/766> accessed 12/05 2016.
28. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004;203:681-7.
29. Charlton A, Blair V, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut* 2004;53:814-20.
30. Barber ME, Save V, Carneiro F, et al. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol* 2008;216:286-94.
31. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-44.
32. Gaston D, Hansford S, Oliveira C, et al. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer. *PLoS Genet* 2014;10:e1004669.